

REMEDIAL AGENT FOR OPTIC NERVE DISEASE AND THE LIKE**Patent number:** WO0200260**Publication date:** 2002-01-03**Inventor:** MANO TOMIYA (JP); SOGOU SHUNJI (JP); INOUE ERI (JP)**Applicant:** MITSUBISHI TOKYO PHARM INC (JP);; MANO TOMIYA (JP);; SOGOU SHUNJI (JP);; INOUE ERI (JP)**Classification:****- international:** A61K45/00; A61P39/06; A61P27/02; A61P25/02; C07D231/26; A61K31/4152**- european:** A61K31/00; A61K31/4152**Application number:** WO2001JP05585 20010628**Priority number(s):** JP20000197250 20000629**Also published as:**

- EP1297849 (A1)
- US2003109566 (A1)
- CA2414586 (A1)

Cited documents:

- EP0609822
- JP9278652
- WO9832863
- EP0633025
- XP002947215

Report a data error here**Abstract of WO0200260**

A remedy and/or preventive for optic nerve diseases and the like which is effective in inhibiting retinal degeneration in transient retinal ischemia and hence functions to inhibit the retinal degeneration caused by transient retinal ischemia. It is therefore effective in treating and/or preventing optic nerve diseases and the like.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)世界知的所有権機関
国際亭務局(43)国際公開日
2002年1月3日 (03.01.2002)

PCT

(10)国際公開番号
WO 02/00260 A1

(51)国際特許分類: A61K 45/00, A61P 39/06, 27/02, 25/02, C07D 231/26, A61K 31/4152

(74)代理人: 松山直行, 外(MATSUYAMA, Naoyuki et al.); 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱東京製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP01/05585

(22)国際出願日: 2001年6月28日 (28.06.2001)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
特願2000-197250 2000年6月29日 (29.06.2000) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 三菱東京製薬株式会社 (MITSUBISHI-TOKYO PHARMACEUTICALS, INC.) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 Tokyo (JP).

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72)発明者: および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 真野富也 (MANO, Tomiya) [JP/JP]; 〒567-0048 大阪府茨木市北畠日丘一丁目23番地17号 Osaka (JP). 十川俊二 (SOGOU, Shunji) [JP/JP]; 〒581-0016 大阪府八尾市八尾木北三丁目84番地 Osaka (JP). 井上恵里 (INOUE, Eri) [JP/JP]; 〒671-0021 兵庫県姫路市別所町別所708番地 Hyogo (JP).

添付公開容録:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

(54) Title: REMEDIAL AGENT FOR OPTIC NERVE DISEASE AND THE LIKE

(54)発明の名称: 視神経疾患等治療剤

(57) Abstract: A remedy and/or preventive for optic nerve diseases and the like which is effective in inhibiting retinal degeneration in transient retinal ischemia and hence functions to inhibit the retinal degeneration caused by transient retinal ischemia. It is therefore effective in treating and/or preventing optic nerve diseases and the like.

(57)要約:

WO 02/00260 A1

本発明の視神経疾患等の治療及び／又は予防剤は、一過性網膜虚血眼での網膜変性に対する抑制効果の結果より、一過性の網膜虚血により惹起される網膜変性の抑制作用を有することから、有効な視神経疾患等の治療及び／又は予防効果を有する。

明細書

視神経疾患等治療剤

5 技術分野

本発明は3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又は薬剤として許容されるその塩を有効成分とする視神経疾患の他、a)網膜静脈閉塞症などによる網膜の循環障害、b)網膜動脈閉塞症などによる網膜の循環障害、c)手術又は外傷などによる網膜の障害、d)ウイルスや細菌、真菌などによる網膜の障害、e)加齢性黄斑変性症などの黄斑疾患、f)網膜色素変性症などの網膜の変性疾患、g)網膜剥離又はh)phenothiazineなどの網膜に毒性のある薬剤による網膜障害の治療及び／又は予防剤に関する。

背景技術

眼科領域における神経細胞死と神経保護については、視神経疾患の多くで神経細胞死が発生することが近年の研究によって明らかになってきた。視神経疾患で視神経細胞死を誘導するメカニズムは完全には解明されていないが、網膜虚血が一つの要因と考えられている。虚血は組織血流循環の欠如ないし不足と定義され、眼圧上昇による眼血流低下に伴う低酸素血症が視神経変性に重要な役割を果たすと考えられている。これに対応し、現時点での緑内障の治療には、眼圧を薬物療法や手術療法で下げることが行われている。その有効性は多くの研究で証明されているが、眼圧を十分低下させることができない例も少なくなく、また、眼圧降下が無効なものもある。

長期的にみると、治療を行っていても無視できない確率で失明に至る危険がある。このような背景から、網膜の治療においても、眼圧下降効果のみではなく、血流改善や細胞死抑制の観点から直接的な視神経保護を重視した治療戦略の確立が望まれている (Exp. Eye Res. 69, 331-342 1999 等)。

一方、ハイドロキシラジカル消去作用を有する化合物、例えば3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンが白内障や網膜症等の眼疾患の発症あるいはその進行を防止し得ることが示されている (特開平7-25765号) ものの、視神経細胞死に対する抑制作用に関する報告はなされていない。

視神経疾患他、a)網膜静脈閉塞症などによる網膜の循環障害、b)網膜動脈閉塞症などによる網膜の循環障害、c)手術又は外傷などによる網膜の障害、d)ウイルスや細菌、真菌などによる網膜の障害、e)加齢性黄斑変性症などの黄斑疾患、f)網膜色素変性症などの網膜の変性疾患、g)網膜剥離又はh)phenothiazineなどの網膜に毒性のある薬剤による網膜障害(以下、視神経疾患等という)はいずれも重篤な視機能障害を呈し適切な治療手段がないため、その良好な治療剤が希求されている。本発明は、視神経疾患等に対する新たな治療及び／又は予防剤を提供することを目的としている。

25 発明の開示

本発明者らは、視神経・網膜神経細胞死のメカニズムをより深く研究し、細胞死を抑制するような治療法を開発すれば、これらの難治性疾患の治療成績を向上させることにつながると考え、上記課題を解決すべく鋭意研究

を実施した。その結果、ハイドロキシラジカル消去作用を有する化合物、特に3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン(以下、「MCI-186」と略記することがある)又は薬剤として許容されるその塩が視神経の保護作用を有し、視神經疾患等の治療に有用であることを見い出して本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明によって3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又は薬剤として許容されるその塩を有効成分とする視神經疾患等の治療及び／又は予防剤；経口剤、注射剤、点眼剤、軟膏剤、眼瞼内放置徐放剤のいずれかである視神經疾患等の治療及び／又は予防剤が提供される。さらに詳細には、視神經疾患が、a)視神經炎など炎症性疾患、b)虚血性視神經症など循環障害による疾患、c)手術、外傷や腫瘍などによる視神經の圧迫、浮腫などによる視神經の障害、d)エタンプトールやアルコールなどによる視神經の中毒性疾患、e)屈折矯正手術などにおける視神經障害、f)緑内障のいずれかである該治療及び／又は予防剤が提供される。

20 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明を詳細に説明する。

視神經疾患とは、a)視神經炎など炎症性疾患、b)虚血性視神經症など循環障害による疾患、c)手術、外傷や腫瘍などによる視神經の圧迫、浮腫などによる視神經の障害、d)エタンプトールやアルコールなどによる視神經の中毒性疾患、e)屈折矯正手術などにおける視神經障害、f)緑内障、等を示す。

本願の3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又は薬剤として許容されるその塩は、その視神

経保護作用に基づき上述のような視神經疾患等の眼科領域に広く適用される。

MCI-186又は薬剤として許容されるその塩に代表される本発明薬剤の有効成分は、前述の特公平5-3
5 5128号公報および特公平5-31523号公報に記載の化合物であり、これらの公報に記載の方法、又はそれに準じて製造することができる。薬剤として許容される塩としては、塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸等の鉱酸との塩；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、
10 ベンゼンスルホン酸、酢酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、アスコルビン酸、クエン酸、サリチル酸、ニコチン酸、酒石酸等の有機酸との塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩；マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩；アンモニア、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、N,N-ビス(ヒドロキシエチル)ピペラジン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、L-グルカミン等のアミンとの塩等が挙げられる。

本発明薬剤の有効成分、例えばMCI-186又は薬剤として許容されるその塩を臨床に適用するに際しては、MCI-186又は薬剤として許容されるその塩をそのまま、あるいは薬剤として許容される担体を配合して医薬組成物として使用する。点眼剤として用いる場合には、上記化合物 1~20mg/mlを1~2滴、1日1~数回点眼するのが好ましく、経口的に用いる場合には、上記化合物 1~100mg/kgを1日1~3回投与するのが好ましく、静脈内注射の場合には、上記化合物 0.01~200mgを1日2~5回投与又はこれらの

用量を点滴持続注入するのが好ましい。また直腸内投与の場合には、上記化合物 1～100 mg/kg を1日1～3回投与するのが好ましい。また上記化合物は眼内灌流液中に添加して使用することもできる。以上の投与量は、年齢、病態、性別、症状等により適宜増減して使用される。
5

医薬組成物、すなわち製剤の形態は、点眼剤においては水性点眼剤、非水性点眼剤、懸濁性点眼剤、乳濁性点眼剤等を含む。点眼剤の製造は、滅菌精製水、生理食塩水等の水性溶剤、又は綿実油、大豆油、ゴマ油、落花生油等の植物油等の非水性溶剤を用い、これらにMCI-186 又は薬剤として許容されるその塩を溶解又は懸濁する事により行われる。このとき、等張化剤、pH調節剤、粘調剤、懸濁化剤、乳化剤、保存剤等を必要に応じて適宜加えてもよい。等張化剤としては塩化ナトリウム、ホウ酸、硝化ナトリウム、硝酸カリウム、D-マンニトール、ブドウ糖などが挙げられ、pH調節剤としてはホウ酸、無水亜硫酸ナトリウム、塩酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酢酸カリウム、炭酸ナトリウム、ホウ砂などが挙げられ、粘調剤としてはメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。懸濁化剤としてはポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、
10
20
25
ポリオキシヒマシ油などが挙げられ、乳化剤としては卵黄レシチン、ポリソルベート80などが挙げられ、保存剤としては塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール、パラオキシ安息香酸エステル類などが挙げられる。

その他の製剤化に際しては、MCI-186又は薬剤として許容されるその塩を通常用いられる製剤用担体、すなわち賦形剤その他の添加剤を含む組成物として使用できる。かかる担体は固体でも液体でもよい。固体担体としては乳糖、白陶土(カオリン)、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターク、タルク、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウムなどが挙げられ、液状の担体としてはシロップ、グリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレン glycol、水などが挙げられる。

固体担体を用いる場合は、錠剤、散剤、顆粒剤、硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、トローチ剤などの剤型をとることができる。このときの固体担体の量は任意で構わないが、好ましくは約1mg～約1g程度となるようとする。

液状の担体を用いる場合は、シロップ、乳液、軟ゼラチンカプセル、更にはアンプル入りのような滅菌注射液又は水性、非水性の懸濁液とすることができます。

また本発明の製剤化に際しては、MCI-186又は薬剤として許容されるその塩をサイクロデキストリン包接体やリポソーム中に入れる等の操作をして徐放化することも好ましい。

かくして得られる本発明の眼疾患用薬剤は、視神経疾患等を予防又は治療する薬剤として使用される。

実施例

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り以下の実施例によって

限定されるものではない。

一過性網膜虚血眼での網膜神経変性に対する抑制効果

(試験方法)

5 体重約 200 g のウイスター系雄性ラットを用いた。麻酔下に保温プレートを用いて充分な保温処置を施し、定位装置を用いて頭部を固定した。赤池の方法（日本薬理学雑誌 111巻、97-104頁、1998年）に準じて、眼球の上方 174 cm の高さに保持したボトルより輸液チューブおよび 30 G の注射針を用いて眼内灌流液を経角膜的に前房内に注入することによって、眼圧を 130 mmHg に 50 分間保持（高眼圧処置）し、一過性の網膜虚血を惹起した。高眼圧処置は右眼にのみ施し、左眼は無処置とした。高眼圧処置の直前および直後に生理食塩液あるいは 3 mg/kg 用量の MCI-186 を尾静脈注射した。本剤の薬効評価は網膜虚血により顕著な変性（菲薄化）を起こすと報告されている神経節細胞と双極細胞及びアマクリン細胞の接合部である内網状層を含めた網膜の厚さを測定することにより行った。すなわち、高眼圧処置 7 日後の網膜光顯標本を作製し、顕微鏡下、マイクロメーターを用いて網膜の厚さ（内網状層～内顆粒層の厚さ）を測定した。

(試験結果)

第 1 図に各群の高眼圧処置 7 日後の個体ごとの無処置眼と高眼圧処置眼の網膜厚の比（高眼圧処置眼の網膜厚／無処置眼の網膜厚、網膜厚；内網状層～内顆粒層の合計の厚さ）を示す。その値は各群の平均値であり、バーは標準誤差を示す。例数は対照群が 10 例、MCI-186 群が 11 例である。* は対照群との有意差 ($p < 0.01$) を

示す。

第1図に示すように、MCI-186は一過性の網膜虚血により惹起される網膜変性を有意に抑制した。

5 産業上の利用可能性

本発明の視神経疾患等の治療及び／又は予防剤は、一過性網膜虚血眼での網膜変性に対する抑制効果の結果より、一過性の網膜虚血により惹起される網膜変性の抑制作用を有することから、有効な視神経疾患等の治療及び／又は予防効果を有する。

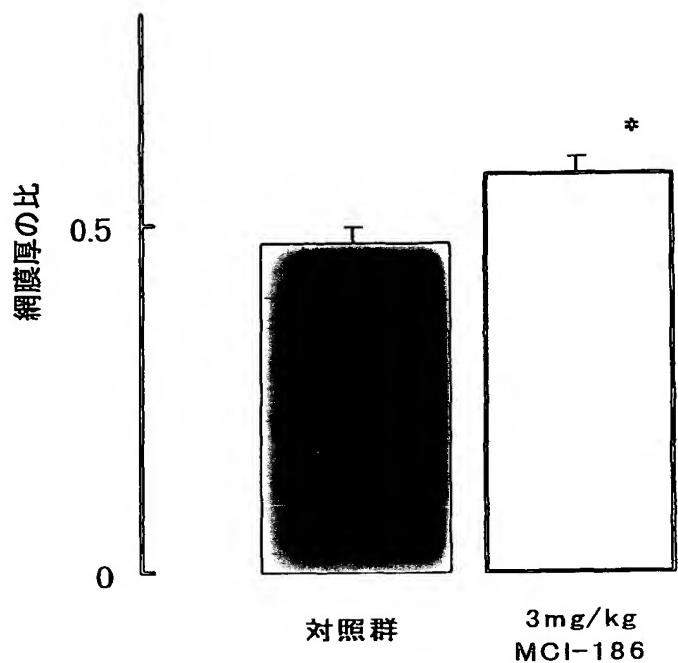
なお、本出願は、日本特許出願 特願2000-197250を優先権主張して出願されたものである。

請求の範囲

1. ハイドロキシラジカル消去剤を有効成分とする視神経疾患を治療及び／又は予防する薬剤。
- 5 2. ハイドロキシラジカル消去剤を有効成分とする a) 網膜静脈閉塞症などによる網膜の循環障害、 b) 網膜動脈閉塞症などによる網膜の循環障害、 c) 手術又は外傷などによる網膜の障害、 d) ウィルスや細菌、真菌などによる網膜の障害、 e) 加齢性黄斑変性症などの黄斑疾患、 f) 網膜色素変性症などの網膜の変性疾患、 g) 網膜剥離又は h) phenothiazine などの網膜に毒性のある薬剤による網膜障害を治療及び／又は予防する薬剤。
- 10 3. ハイドロキシラジカル消去剤が 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又は薬剤として許容されるその塩である請求項 1 又は 2 に記載の治療及び／又は予防剤。
- 15 4. 経口剤、注射剤、点眼剤、軟膏剤、眼瞼内放置徐放剤のいずれかである請求項 1 から 3 に記載の治療及び／又は予防剤。
- 20 5. 請求項 1、3 又は 4 に記載の視神経疾患が以下の a)～f) のいずれかである治療及び／又は予防剤。
 - a) 視神経炎など炎症性疾患、 b) 虚血性視神経症など循環障害による疾患、 c) 手術、外傷や腫瘍などによる視神経の圧迫、浮腫などによる視神経の障害、 d) エタンブトルやアルコールなどによる視神経の中毒性疾患、 e) 屈折矯正手術などにおける視神経障害、 f) 緑内障。

1 / 1

第 1 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05585

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K45/00, A61P39/06, A61P27/02, A61P25/02, C07D231/26, A61K31/4152

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, A61K31/00-80

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 609822 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 August, 1994 (10.08.94), the whole document	1-2, 4-5
Y	& CA 2114694 A & JP 6-287139 A & CN 1099611 A & US 5665769 A	3
X	JP 9-278652 A (Sumitomo Pharmaceuticals Company, Limited), 28 October, 1997 (28.10.97), the whole document (Family: none)	1-2, 4-5
Y		3
X	WO 98/32863 A2 (Karo Bio AB), 30 July, 1998 (30.07.98), especially, Claims 17, 37, 38	1-2, 4-5
Y	& EP 1012296 A & GB 9701710 A & AU 5774598 A & JP 2001-510997 A	3
X	Roth et al., Current Eye Research, Vol.16, pages 875 to 885, (1997)	1-2, 4-5
Y		3

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 26 September, 2001 (26.09.01)	Date of mailing of the international search report 09 October, 2001 (09.10.01)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP01/05585

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 633025 A1 (Mitsubishi Chemical Corporation), 11 January, 1995 (11.01.95), the whole document & JP 7-25765 A & US 5837723 A & CA 2127519 A	3

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))
Int. Cl. A61K45/00, A61P39/06, A61P27/02, A61P25/02, C07D231/26, A61K31/4152

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))
Int. Cl. A61K45/00, A61K31/00-80

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 609822 A1 (武田薬品工業株式会社)	1-2, 4-5
Y	10.8月.1994 (10.08.94) 文献全体 &CA 2114694 A &JP 6-287139 A &CN 1099611 A &US 5665769 A	3
X	JP 9-278652 A (住友製薬株式会社)	1-2, 4-5
Y	28.10月.1997 (28.10.97) 文献全体 ファミリーなし	3

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当事者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 26.09.01	国際調査報告の発送日 09.10.01
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 高岡 裕美 印 4P 9737 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	WO 98/32863 A2 (KARO BIO AB) 30.7月.1998 (30.07.98)	1-2, 4-5
Y	特に特許請求の範囲 1 7, 3 7, 3 8 を参照 &EP 1012296 A &GB 9701710 A &AU 5774598 A &JP 2001-510997 A	3
X	Roth et al., Current Eye Research, Vol. 16, pp. 875-885, 1997	1-2, 4-5
Y	EP 633025 A1 (三菱化学株式会社) 11.1月.1995 (11.01.95) 文献全体 &JP 7-25765 A &US 5837723 A &CA 2127519 A	3